

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 075 840 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.02.2001 Patentblatt 2001/07

(21) Anmeldenummer: 00114354.4

(22) Anmeldetag: 05.07.2000

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 38/57**, A61P 35/00,
A61P 37/00, A61P 31/18,
A61P 25/28, A61P 9/00,
A61P 29/00

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 13.08.1999 DE 19937656

(71) Anmelder: **Aventis Behring GmbH**
35002 Marburg (DE)

(72) Erfinder:
• **Römisch, Jürgen, Dr.**
35041 Marburg (DE)
• **Stauss, Harald**
35232 Dautphetal (DE)

(54) **Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen**

(57) Es wird die Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von onkologischen und mit Neovaskularisierungen einhergehenden Erkrankungen, Immunkomplex-vermittelten und Autoimmun-Erkrankungen, viralen Infektionen, fibrosierenden und granulomatösen Erkrankungen, allergischen Erkrankungen, degenerativen Erkrankungen des Nervensystems und Arteriosklerose sowie akut entzündlichen Erkrankungen und Traumen beschrieben.

EP 1 075 840 A2

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen.

5 **[0002]** Es ist bekannt, dass Antithrombin III (AT) einer der wichtigsten Inhibitoren des Plasmas ist. Als Serin-Protease-Inhibitor reguliert AT III Reaktionen des Gerinnungssystems. Durch seine Eigenschaft, Heparin und mit diesem verwandte Substanzen zu binden, vermittelt es sowohl die gerinnungshemmende Wirkung solcher Antikoagulanzen als auch einen protektiven Effekt des Endothels und der darunter liegenden Matrix, die dem Heparin strukturell ähnliche Glykosaminoglykane wie Heparansulfat tragen. Die Aktivierung des AT III durch diese Kofaktoren führt zu einer
10 Beschleunigung der Reaktion mit aktivierten Proteasen, vor allen mit denen der Gerinnungskaskade.

[0003] Die Eigenschaft, an Heparin zu binden, wird häufig auch dazu genutzt, AT III bspw. aus Plasma anzureichern und entsprechende Konzentrate zur prophylaktischen und therapeutischen Verwendung herzustellen. Besonders Patienten mit angeborenen oder erworbenen Mangelzuständen an AT III werden mit entsprechenden Produkten behandelt. Ein signifikanter Mangel an AT III, besonders während Erkrankungen wie der Sepsis, mit der häufig eine disseminierte, intravasale Gerinnung (DIC), verbunden mit einem Multiorganversagen und Schock, einhergehen, führt oft zum Tode. Neben der die Hämostase regulierenden Funktion des AT III wurden auch schon Eigenschaften beschrieben, die eine entzündungshemmende Wirkung nahelegen (1). Diese Hypothese basiert auf dem Befund der durch AT III vermittelten Freisetzung von Prostacyclin aus Endothelzellen, welches u.a. die Aggregation von Blutplättchen hemmt. Darüber hinaus wurde in in vitro Versuchen gezeigt, dass AT III die durch bakterielle Lipopolysaccharide stimulierte Freisetzung des als pro-inflammatorisch angesehenen Zytokins Interleukin-6 und die Expression des Gewebethromboplastins (Tissue factor) von Monozyten und Endothelzellen reduzieren kann. In Tiermodellen zeigte die Applikation von AT III signifikante, prophylaktische und therapeutische Effekte auf die Mortalität bei induzierter Sepsis und DIC. Außerdem wurden die Reperfusionsschäden nach künstlicher beigefügter Ischämie durch Ligation von Organgefäßen vermindert.

25 **[0004]** Die durch AT III vermittelten Effekte können bisher durch dessen Interaktion mit seinen Zielproteasen erklärt werden, wobei lösliche und Zell- bzw. Matrixgebundene Glykosaminoglykane beteiligt sind.

[0005] Bei vielen Erkrankungen spielen zellvermittelte Prozesse, besonders unter Beteiligung von Leukozyten, eine entscheidende Rolle. Ein physiologisch sinnvolles Maß an aktivierten Leukozyten trägt zur Eindämmung von z.B. Infektionsherden bei. Ist diese Reaktion jedoch dysreguliert, kommt es zur Schädigung von Geweben, die letztendlich zum Organversagen und zum Tod führen können.

30 **[0006]** Die Wanderung der Leukozyten, auch als Migration bezeichnet, wird durch die Ausschüttung von sog. Chemokinen gefördert, die Leukozyten entlang eines entsprechenden Konzentrationsgradienten zum Zielgebiet, z.B. zu einer Gewebeläsion, locken. Dort angekommen befinden sich die Zellen in einem aktivierten Zustand und schütten Mediatoren aus, die weitere gewebeschädigende Reaktionen auslösen oder verstärken können. Chemokine, wie das Interleukin-8, interagieren dabei mit Zellmembranständigen Rezeptoren auf Leukozyten und anderen Zellen und lösen intrazelluläre Signalreaktionen aus, die die Zelle zur Mobilität und Synthese oder Ausschüttung proinflammatorischer Substanzen veranlassen.

35 **[0007]** Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass AT III die Migration von Leukozyten, also Granulozyten, Eosinophilen, Basophilen und Lymphozyten/Monozyten bei Stimulierung bzw. Anlockung durch ein Chemokin wie Interleukin-8, reduzieren oder zumindest steuern kann. Die Leukozyten werden dabei in einer von der AT III-Konzentration abhängigen Weise dahingehend beeinflusst, auf ein Chemokin nicht oder abgeschwächt zu reagieren, was einer sog. heterologen Desaktivierung entspricht. Hieraus ergeben sich Anwendungsmöglichkeiten für den Einsatz von AT III bei einer Reihe von mit Entzündungsreaktionen verbundenen Erkrankungen.

45 **[0008]** Gegenstand der Erfindung ist deshalb die Anwendung von AT III zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere von onkologischen und mit Neovaskularisierungen einhergehenden Erkrankungen, Immunkomplexvermittelten und Autoimmun-Erkrankungen, viralen Infektionen, fibrosierenden und granulomatösen Erkrankungen, allergischen Erkrankungen, degenerativen Erkrankungen des Nervensystems und Arteriosklerose sowie akkutentzündlichen Erkrankungen und Traumen.

50 **[0009]** Unter den erfindungsgemäß behandelbaren Immunkomplex-vermittelten Erkrankungen sind Vaskulitiden und Granulomerkrankungen besonders hervorzuheben. Bei den Autoimmun-Erkrankungen werden gute Behandlungserfolge bei systemischen Lupus Erythematodos (SLE), rheumatoider Arthritis (RA) und Pemphigus beobachtet. Auch virale Infektionen, insbesondere auch HIV, können erfindungsgemäß durch den Einsatz von AT III behandelt werden. Unter den allergischen Erkrankungen, die mit AT III therapiert werden können, sind Asthma bronchiale, Rhinitis, Conjunctivitis und Dermatiden vor allem zu nennen. Auch bei degenerativen Erkrankungen des Nervensystems, z.B. bei
55 der Alzheimer'schen Erkrankung, werden mit AT III Behandlungserfolge beobachtet.

[0010] Die bisher mit AT III durchgeführten biochemischen und zellulären Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass AT III mit einem oder mehreren zellulären Rezeptoren interagiert und zu einer Blockade der Chemokinrezeptoren, besonders der sog. CXCR-Rezeptoren führt, die dann nicht mehr auf Chemokine wie Interleukin-8 reagieren

können. Als Folge bleibt die chemotaktische Migration der Leukozyten auf diese Stimuli hin aus. Daraus lässt sich ein signifikanter in vivo Effekt im Sinne einer Reduktion der Ausprägung bestimmter Krankheiten ableiten.

[0011] Die bisher vorliegenden Ergebnisse wurden experimentell in ex vivo Versuchen gewonnen. Durch Inkubation von Granulozyten mit AT III und anschließender Anlockung durch Interleukin-8, wie sie in vitro in sog. Boyden-Kammern durchgeführt werden, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Leukozytenmigration, aus der für den Fachmann vertraute, prophylaktische und therapeutische Effekte resultieren.

[0012] Es ist zwar bekannt, dass AT III neben den erwähnten angeborenen und erworbenen Mangelzuständen auch bereits zur Prophylaxe und Therapie bei Sepsis und DIC eingesetzt werden kann (1). Tierexperimentelle Daten legen außerdem die Verwendung zur Reduktion des Reperfusionsschadens nach Ischämie (2) oder bei Organtransplantationen nahe, deren Abstoßungsreaktionen deutlich vermindert wurden (3).

[0013] Erfindungsgemäß konnte nun gezeigt werden, dass die therapeutischen und prophylaktischen Anwendungsmöglichkeiten von AT III viel umfassender sind, wobei diese Ergebnisse sowohl mit aus Plasma gereinigtem als auch mit rekombinant oder transgen gewonnenem Antithrombin III oder dessen Mutanten oder davon abgeleiteten Peptiden gewonnen werden konnten.

[0014] Die mit AT III prophylaktisch oder therapeutisch behandelbaren Erkrankungen lassen sich einteilen in

1. akute zellvermittelte Entzündungsreaktionen und
2. chronische zellvermittelte Entzündungsreaktionen.

[0015] Insbesondere sind darunter zu verstehen:

- Urtikaria und Angioödem
- Asthma
- Lungenemphysem
- Pemphigus
- Vaskulitis
- Graft-Versus-Host Erkrankung
- granulomatöse Entzündungserkrankungen
- rheumatoide Arthritis
- systemischer Lupus Erythematosus
- Gicht
- neutrophile Dermatosen
- fibrosierende Lebererkrankungen
- entzündliche Neoplasien
- mit Neovaskularisierung assoziierte Erkrankungen
- virale Infektionen, deren Mechanismus des Eindringens in die Zielzellen über Chemokinerezeptoren erfolgt, wie HIV
- neurodegenerative Krankheiten
- vaskuläre Entzündungen, z.B. Atherosklerose, welche mit einer Chemokin vermittelten Infiltration durch Leukozyten einhergeht.

[0016] In Abhängigkeit von der jeweiligen Entzündungsreaktion kann AT III intravenös, subkutan, intradermal/intramuskulär oder topisch eingesetzt werden.

[0017] Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel näher erläutert.

Beispiel:

[0018] Neutrophile Granulozyten wurden aus Vollblut gesunder Spender präpariert. Dazu wurden dem Fachmann vertraute Methoden, wie die Separation durch Zentrifugation in geeigneten Medien wie dem Ficoll, angewendet. Nach der anschließenden Lyse verbliebener Erythrozyten wurden die Granulozyten durch nochmalige Zentrifugation isoliert. Nach Bestimmung der Zellzahlen wurden die Granulozyten umgehend im Chemotaxis-Test untersucht.

[0019] Dieser Test wurde in sog. Boyden-Kammern durchgeführt. Prinzipiell beruht die Methode darauf, dass die Zellen in einem Zwei-Kompartimentensystem über einen Membranfilter hinweg durch Aufbau eines chemotaktischen Gradienten angelockt werden. Üblicherweise werden die Zellen dabei in die "obere" Kammer pipettiert, das Chemokin in die "untere" Kammer. Entlang des Gradienten dringen die Zellen in die Poren des Filters ein. Bei ausreichend langer Inkubation durchwandern die Zellen den Filter und werden an dessen Unterseite oder in der unteren Kammer gezählt. In dem beschriebenen Versuch wurde jedoch die Zellzahl der in den Filter gewanderten Zellen nach Fixierung

und Färbung mikroskopisch bestimmt. Der chemotaktische Index gibt dabei den Effekt des Chemoattraktans wieder, der sich aus dem Quotienten der Zellzahlen der durch das Chemokin veranlassten Wanderung und der ungerichteten Migration (Chemokinese) ergibt.

5 [0020] Zur Untersuchung des die Zellmigration modulierenden Effektes wurden die Granulozyten mit steigenden Konzentrationen von AT für 15 Min. bei 37 C inkubiert. Nach mehrfachem Waschen der Zellen wurden diese in den Chemotaxistest eingesetzt. Als Chemokine wurden IL-8 (1 nM) oder C5a (0,1 nM) verwendet. Nach 30 Min. Inkubation bei 37 C wurden die Filtereinsätze gewaschen, die Zellen fixiert, angefärbt und ausgezählt. Die Chemokinese (ohne Lockstoff) sowie die Chemotaxis mit AT III unbehandelten Zellen (Positivkontrolle) wurde ebenfalls bestimmt. Der chemotaktische Index wurde wie oben beschrieben ermittelt.

10 [0021] Jede Versuchsreihe wurde in 4 parallelen Ansätzen durchgeführt, wobei Zellen von jeweils 3 gesunden Spendern verwendet wurden.

[0022] Das Ergebnis wird in der folgenden Tabelle verdeutlicht:

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle: Dosis-abhängige Desaktivierung der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten gegen Interleukin-8 (1 nM), Formyl-Met-Leu-Phe (10 nM) oder Complement 5a (0,1 nM) durch AT III/Kybernin®

| Priming 15 Min. | Interleukin-8 (1 nM) | | Chemotaxis-Index Formyl-Met-Leu Phe (10 nM) | | Complement 5a (0,1 nM) | |
|------------------------------|-------------------------|---------------|--|---------------|---------------------------|---------------|
| | Mittelwert | Standarderror | Mittelwert | Standarderror | Mittelwert | Standarderror |
| AT III/ Kybernin (log II) | | | | | | |
| Kontrolle | 1,823 | 0,194 | 1,625 | 0,036 | 2,136 | 0,021 |
| -6 | 1,494 | 0,123 | 1,335 | 0,069 | 2,214 | 0,008 |
| -5 | 1,490 | 0,009 | 1,383 | 0,043 | 2,018 | 0,057 |
| -4 | 1,513 | 0,086 | 1,368 | 0,067 | 2,253 | 0,086 |
| -3 | 1,395 | 0,058 | 1,327 | 0,052 | 2,198 | 0,184 |
| -2 | 1,334 | 0,078 | 1,228 | 0,042 | 2,023 | 0,152 |
| -1 | 1,225 | 0,034 | 1,151 | 0,061 | 1,926 | 0,123 |
| 0 | 1,160 | 0,043 | 1,118 | 0,049 | 1,373 | 0,118 |
| 0,5 | 1,083 | 0,021 | 1,068 | 0,038 | 1,315 | 0,109 |
| 1 | 1,021 | 0,019 | 1,051 | 0,030 | 1,302 | 0,088 |

Mittelwerte und Standarderror von n=3;
Medium diente als Kontrolle;
Kybernin vs. IL-8, p<0,0001, vs. Formyl-Met-Leu-Phe p<0,001, vs. C5a p<0,005; Kruskal-Wallis Test.

[0023] Die Tabelle verdeutlicht den durch AT III vermittelten Effekt auf die Granulozyten, der sich in einer von der AT III Konzentration abhängigen Weise darstellt. Gegenüber der Kontrolle, d.h. den nicht behandelten Zellen, reduziert

sich die Anzahl der detektierbaren migrierten Zellen entsprechend. Daraus lässt sich schließen, dass die Granulozyten in ihrer Fähigkeit, entlang eines chemotaktischen Gradienten zu wandern, deutlich eingeschränkt bzw. inhibiert sind, woraus in vivo eine Verminderung der Krankheitsausprägung resultiert.

[0024] Äquivalente Ergebnisse wurden auch mit anderen Leukozyten, wie Eosinophilen oder Monozyten erzielt.

5

Literaturverzeichnis:

[0025]

10

1. K. Okajima, Biomed. Progr. 9: 42-44 (1996).

2. Ostrowski, L.; Woodman, R.C.; Payne, D.; Teoh, D.; Ischemia/Reperfusion and Antithrombin III, Circulation Vol. 96, Nr. 7, 2302-2310 (1997).

15

3. Zuo, X.J., Okada, Y., Nicolaidou, E., Toyoda, T.; Marchevsky, A.; Matloff, J.M. and Jordan, S.C.; Transplantation Proceedings, 31, 847-848 (1999).

Patentansprüche

20

1. Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere von onkologischen und mit Neovaskularisierungen einhergehenden Erkrankungen, Immunkomplex-vermittelten und Autoimmun-Erkrankungen, viralen Infektionen, fibrosierenden und granulomatösen Erkrankungen, allergischen Erkrankungen, degenerativen Erkrankungen des Nervensystems und Arteriosklerose sowie akut entzündlichen Erkrankungen und Traumen.

25

2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass Immunkomplex-vermittelte Krankheiten wie Vasculitiden und Granulomerkrankungen behandelt werden.

30

3. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass Autoimmun-Erkrankungen wie systemischer Lupus Erythematosus, rheumatoide Arthritis und Pemphigus behandelt werden.

4. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass virale Infektionen, insbesondere HIV, behandelt werden.

35

5. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass allergische Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Rhinitis, Conjunctivitis oder Dermatitis behandelt werden.

40

6. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass degenerative Erkrankungen des Nervensystems wie die Alzheimer'sche Erkrankung behandelt werden.

45

7. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass aus Plasma oder rekombinant oder transgen exprimiertes Antithrombin III verwendet wird.

8. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass Antithrombin III intravenös, subcutan, intradermal, intramuskulär und topisch angewendet wird.

50

55

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 075 840 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
16.05.2001 Patentblatt 2001/20

(43) Veröffentlichungstag A2:
14.02.2001 Patentblatt 2001/07

(21) Anmeldenummer: 00114354.4

(22) Anmeldetag: 05.07.2000

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 38/57**, A61P 35/00,
A61P 37/00, A61P 31/18,
A61P 25/28, A61P 9/00,
A61P 29/00

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 13.08.1999 DE 19937656

(71) Anmelder: Aventis Behring GmbH
35002 Marburg (DE)

(72) Erfinder:
• Römisch, Jürgen, Dr.
35041 Marburg (DE)
• Stauss, Harald
35232 Dautphetal (DE)
• Wiedermann, Christian Josef, Dr.
6020 Innsbruck (CH)

(54) **Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen**

(57) Es wird die Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von onkologischen und mit Neovaskularisierungen einhergehenden Erkrankungen, Immunkomplex-vermittelten und Autoimmun-Erkrankungen, viralen Infektionen, fibrosierenden und granulomatösen Erkrankungen, allergischen Erkrankungen, degenerativen Erkrankungen des Nervensystems und Arteriosklerose sowie akut entzündlichen Erkrankungen und Traumen beschrieben.

EP 1 075 840 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4354

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|---|---|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (In.I.CI.7) |
| X | BENEZRA M ET AL: "Thrombin enhances degradation of heparan sulfate in the extracellular matrix by tumor cell heparanase" EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, Bd. 201, Nr. 1, 1992, Seiten 208-215, XP000971059 * das ganze Dokument * | 1,7,8 | A61K38/57 A61P35/00 A61P37/00 A61P31/18 A61P25/28 A61P9/00 A61P29/00 |
| A | MATTIOLI BELMONTE M ET AL: "A regimen for antithrombin III substitution in patients with acute lymphoblastic leukemia under treatment with L-asparaginase" HAEMATOLOGICA, Bd. 76, Nr. 3, 1992, Seiten 209-214, XP000971110 | | |
| P,X | O'REILLY M S ET AL: "Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin" SCIENCE, Bd. 285, 17. September 1999 (1999-09-17), Seiten 1926-1928, XP002135982 * das ganze Dokument * | 1,7,8 | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (In.I.CI.7) A61K C07K |
| P,X | WO 00 20026 A (CHILDRENS HOSP MEDICAL CENTER) 13. April 2000 (2000-04-13) * das ganze Dokument * | 1,7,8 | |
| E | WO 00 54801 A (ENTREMED INC) 21. September 2000 (2000-09-21) * das ganze Dokument * | 1,7,8 | |
| X | EP 0 781 558 A (MARUYAMA TOMOYUKI ;SHINTOME MASAKAZU (JP); TSUCHIYAMA HIROMI (JP);) 2. Juli 1997 (1997-07-02) * Beispiele 7,9 * | 1-3,7,8 | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 19. März 2001 | Prüfer Teyssier, B |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |

EPO FORM 1503 03.82 (P4-C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4354

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|--|--|--|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7) |
| X | EP 0 438 234 A (KITA KIYOSHI) 24. Juli 1991 (1991-07-24) * das ganze Dokument * | 1,3,7,8 | |
| T | DUNZENDORFER S ET AL: "Cell-surface heparan sulfate proteoglycan-mediated regulation of human neutrophil migration by the serpin antithrombin III." BLOOD, Bd. 97, Nr. 4, 15. Februar 2001 (2001-02-15), Seiten 1079-1085, XP002163001 * das ganze Dokument * | 1,4,7,8 | |
| X | WO 95 31207 A (UNIV PENNSYLVANIA) 23. November 1995 (1995-11-23) * Beispiel 4 * | 1,5,7,8 | |
| X | DE 43 03 646 A (BASF AG) 11. August 1994 (1994-08-11) * das ganze Dokument * | 1,6-8 | |
| X | SHINYAMA H ET AL: "Antithrombin III prevents blood pressure elevation and proteinuria induced by high salt intake in pregnant stroke-prone spontaneously hypertensive rats." BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 19, Nr. 6, 1996, Seiten 819-823, XP002154666 * das ganze Dokument * | 1,7,8 | |
| X | EP 0 629 406 A (BEHRINGWERKE AG) 21. Dezember 1994 (1994-12-21) * das ganze Dokument * | 1,7,8 | |
| -/-- | | | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 19. März 2001 | Prüfer Teyssier, B |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patendokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | | |

EPO FORM 1503 03.02 (P44C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4354

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|--|--|---|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7) |
| X | US 4 829 054 A (EMERSON JR THOMAS E ET AL) 9. Mai 1989 (1989-05-09) * das ganze Dokument * | 1,7,8 | |
| X | KOHNO S ET AL.: "Disseminated intravascular coagulopathy in infection compared with that in malignant neoplasia" KANSENSHOGAKU ZASSHI, Bd. 69, Nr. 3, März 1995 (1995-03), Seiten 247-253, XP000971098 * das ganze Dokument * | 1,7,8 | |
| X | REDENS T B ET AL: "Synergistic protection from lung damage by combining antithrombin-III and alpha1-proteinase inhibitor in the E. coli endotoxemic sheep pulmonary dysfunction model" CIRCULATORY SHOCK, Bd. 26, Nr. 1, September 1988 (1988-09), Seiten 15-26, XP000990458 * das ganze Dokument * | 1,7,8 | |
| E | EP 1 023 902 A (AVENTIS BEHRING GMBH) 2. August 2000 (2000-08-02) * das ganze Dokument * | 1,7,8 | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7) |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 19. März 2001 | Prüfer Teyssier, B |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | | |

EPO FORM 1503 03 82 (P04C06)



Europäisches
Patentamt

Nummer der Anmeldung

EP 00 11 4354

GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt, für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden, nämlich Patentansprüche:
- Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Siehe Ergänzungsblatt B

- Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Recherchenabteilung nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind, nämlich Patentansprüche:
- Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen, nämlich Patentansprüche:



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4354

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Ansprüche: 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von onkologischen und mit Neovascularisierungen einhergehenden Erkrankungen.

2. Ansprüche: 2; 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von Immunkomplex-vermittelten, fibrosierenden und granulomatösen Erkrankungen (z. B. Vaskulitiden, Granulomerkrankungen).

3. Ansprüche: 3; 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischen Lupen Erythematosus, rheumatoide Arthritis, Pemphigus).

4. Ansprüche: 4; 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von viralen Infektionen, insbesondere HIV Infektion.

5. Ansprüche: 5; 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von allergischen Erkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, Rhinitis, Conjunctivitis, Dermatitis).

6. Ansprüche: 6; 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von degenerativen Erkrankungen des Nervensystems (z. B. die Alzheimer'sche Erkrankung).

7. Ansprüche: 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie von Arteriosklerose.

8. Ansprüche: 1, 7-8 (z. T.)

Verwendung von Antithrombin III zur Prophylaxe und Therapie



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4354

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

von akut entzündlichen Erkrankungen und Traumen.

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 00 11 4354

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

19-03-2001

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0020026 A | 13-04-2000 | AU 1105100 A | 26-04-2000 |
| WO 0054801 A | 21-09-2000 | AU 4449900 A | 04-10-2000 |
| EP 0781558 A | 02-07-1997 | JP 9176040 A | 08-07-1997 |
| EP 0438234 A | 24-07-1991 | JP 3215430 A | 20-09-1991 |
| | | AT 120962 T | 15-04-1995 |
| | | AU 636431 B | 29-04-1993 |
| | | AU 6932691 A | 25-07-1991 |
| | | CA 2033680 A | 20-07-1991 |
| | | DE 69108748 D | 18-05-1995 |
| | | DE 69108748 T | 14-09-1995 |
| | | DK 438234 T | 08-05-1995 |
| | | US 5252557 A | 12-10-1993 |
| WO 9531207 A | 23-11-1995 | AU 2548795 A | 05-12-1995 |
| DE 4303646 A | 11-08-1994 | CA 2153420 A | 18-08-1994 |
| | | WO 9417821 A | 18-08-1994 |
| | | EP 0683674 A | 29-11-1995 |
| | | JP 8507047 T | 30-07-1996 |
| EP 0629406 A | 21-12-1994 | DE 4317282 A | 01-12-1994 |
| | | AU 688309 B | 12-03-1998 |
| | | AU 6326194 A | 01-12-1994 |
| | | CA 2124161 A | 26-11-1994 |
| | | JP 6336440 A | 06-12-1994 |
| US 4829054 A | 09-05-1989 | KEINE | |
| EP 1023902 A | 02-08-2000 | AU 1360000 A | 03-08-2000 |
| | | EP 1027894 A | 16-08-2000 |
| | | JP 2000219634 A | 08-08-2000 |

EPO FORM P0481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

pp; 26 DwgNo 0/0
Title Terms: PHARMACEUTICAL; FORMULATION; USEFUL; PREVENT; TREAT; ACUTE;
INFECT; SEPTIC; COMPRISE; ACTIVATE; ANTI; THROMBIN; PEPTIDE; ANALOGUE;
MIMIC

Derwent Class: B04
International Patent Class (Main): A61K-038/00; A61K-038/55
File Segment: CPI

3/5/2

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013720080

WPI Acc No: 2001-204310/*200121*

XRAM Acc No: C01-060850

Use of antithrombin III for the treatment of illnesses, especially immune
complex-mediated autoimmune and degenerative nervous system diseases,
viral infections and allergic disorders

Patent Assignee: AVENTIS BEHRING GMBH (AVET); CENTEON PHARMA GMBH
(CENT-N)

Inventor: ROEMISCH J; STAUSS H

Number of Countries: 029 Number of Patents: 006

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week | |
|---------------|------|----------|---------------|------|----------|--------|---|
| EP 1075840 | A2 | 20010214 | EP 2000114354 | A | 20000705 | 200121 | B |
| AU 200051955 | A | 20010215 | AU 200051955 | A | 20000811 | 200121 | |
| DE 19937656 | A1 | 20010215 | DE 1037656 | A | 19990813 | 200121 | |
| CA 2315588 | A1 | 20010213 | CA 2315588 | A | 20000811 | 200122 | |
| JP 2001064200 | A | 20010313 | JP 2000243517 | A | 20000811 | 200130 | |
| KR 2001050056 | A | 20010615 | KR 200046594 | A | 20000811 | 200171 | |

Priority Applications (No Type Date): DE 1037656 A 19990813

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 1075840 A2 G 6 A61K-038/57

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT
LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

AU 200051955 A A61K-038/57

DE 19937656 A1 A61K-038/57

CA 2315588 A1 E A61K-038/57

JP 2001064200 A 4 A61K-038/55

KR 2001050056 A A61K-035/16

Abstract (Basic): *EP 1075840* A2

NOVELTY - Treatment and prevention of illnesses with antithrombin

III is new.

DETAILED DESCRIPTION - Antithrombin III (AT III) is used to treat
and prevent oncological, immune complex-mediated, autoimmune, fibrotic
and granulomatous diseases, allergic disorders, diseases associated
with neovascularization, degenerative diseases of the nervous system,
arteriosclerosis, viral infections, acute inflammations and trauma.

ACTIVITY - Antiinflammatory; Cytostatic; Immunosuppressive;
Dermatological; Antirheumatic; Antiarthritic; Virucide; Anti-HIV;
Antiallergic; Antiasthmatic; Ophthalmological; Nootropic;
Neuroprotective; Vasotropic; Respiratory; Antigout; Hepatotropic;
Antiarteriosclerotic.

MECHANISM OF ACTION - Leucocyte migration inhibitor

USE - AT III reduces or controls the migration of leucocytes, i.e. granulocytes, eosinophils, basophils and lymphocytes/monocytes, when they are stimulated or attracted by cytokines, e.g. interleukin-8.

AT III is used for the treatment of: a) immune complex-mediated diseases, e.g. vasculitis and granulomas; b) autoimmune diseases, e.g. systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and pemphigus; c) viral infections, especially HIV; d) allergic disorders, e.g. bronchial asthma, rhinitis, conjunctivitis and dermatitis; and e) degenerative nervous system diseases, e.g. Alzheimer's disease (all claimed).

AT III may also be used for treating urticaria, angioneurotic edema, lung emphysema, graft-versus-host disease, gout, neutrophilic dermatoses, fibrosing liver disease, inflammatory neoplasms, conditions associated with neovascularization and vascular inflammatory conditions e.g. atherosclerosis.

pp; 6 DwgNo 0/0

Title Terms: ANTITHROMBOTIC; TREAT; ILL; IMMUNE; COMPLEX; MEDIATOR;
DEGENERATE; NERVE; SYSTEM; DISEASE; VIRUS; INFECT; ALLERGIC; DISORDER

Derwent Class: B04

International Patent Class (Main): A61K-035/16; A61K-038/55; A61K-038/57

International Patent Class (Additional): A61P-005/00; A61P-009/00;

A61P-009/10; A61P-025/28; A61P-029/00; A61P-031/12; A61P-031/18;

A61P-035/00; A61P-037/00; A61P-037/02; A61P-037/08

File Segment: CPI

?